



TITLE:

Fibronectin type III domain-containing protein 5 interacts with APP and decreases amyloid β production in Alzheimer's disease.(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Noda, Yasuha

CITATION:

Noda, Yasuha. Fibronectin type III domain-containing protein 5 interacts with APP and decreases amyloid β production in Alzheimer's disease.. 京都大学, 2019, 博士(人間健康科学)

ISSUE DATE:

2019-01-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21459>

RIGHT:

京都大学	博士（人間健康科学）	氏 名	野 田 泰 葉
論文題目	Fibronectin type III domain-containing protein 5 interacts with APP and decreases amyloid β production in Alzheimer's disease. (Fibronectin type III domain-containing protein 5 は、アルツハイマー病におけるアミロイド β 前駆体タンパク質と結合し、アミロイド β の産生を抑制する。)		
(論文内容の要旨)			
<p>アルツハイマー病において、病態と密接にかかわる分子として、アミロイド β（以下、$A\beta$）が挙げられる。老人斑と呼ばれる $A\beta$ の沈着物は、アルツハイマー病の病態カスケードにおいて最も早期に見られる病理学的特徴である。従って、$A\beta$ の産生や分解等、その代謝に着目したアプローチは、アルツハイマー病の発症や進行を抑制する上で非常に重要であると考えられる。</p> <p>その一方で、近年、アルツハイマー病と生活習慣病が密接に関わっているのではないかという疫学的な報告が相次いでおり、その関係性を明らかにしようとする論文が報告されてきた。もし、生活習慣病とアルツハイマー病の間に関連があれば、それに対する治療や介入によって、アルツハイマー病を予防、もしくは発症を遅延させることができる可能性が考えられる。認知症に対する支援を目的に、生活習慣病とアルツハイマー病の関係性について検証を重ねてきた結果、食事の改善よりも運動の方が、$A\beta$ の沈着や空間認識記憶力に対する抑制的効果を呈する事を明らかにしてきた。しかしながら、運動がなぜ $A\beta$ の沈着を改善するのかという詳細なメカニズムについては十分に検討できていなかった。</p> <p>一方、運動をさせたマウスにおいて、PGC-1α 経路を介して海馬内の Fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5) が多く発現する事が報告され、BDNF 分泌量の増加や、行動試験における空間認識記憶力の改善が見られる事も明らかとなった。FNDC5 は、通常筋に多く発現し、運動に伴い何らかの酵素によって切断を受け、筋から irisin と呼ばれる myokine を分泌させる。近年こうした myokine が、さまざまな生体内での役割を担っていることが明らかにされつつある。そこで、$A\beta$ の前駆体であるアミロイド前駆体タンパク質 (APP) と、運動によって発現が増加し、irisin を分泌させる FNDC5 との間に関連があるのかどうか、更に $A\beta$ 産生量にも影響するのかどうかを検証した。</p> <p>まず、この二つの分子の相互作用を調べるために、APP と FNDC5 のプラスミドを過剰発現させた HEK293 細胞を用いて免疫沈降法を行ったところ、この 2 つの分子が結合する事が明らかになった。同様の結果は、野生型ラットの海馬においても確認でき、この結合は生理的であることが想定された。更に、SH-SY5Y 細胞に APP と FNDC5 を過剰発現させて蛍光免疫染色を行ったところ、両者が共局在化している事が明らかとなった。2 種類の APP C 末端側断片 (C83、C99) と FNDC5 との結合について検証したところ、C99 でのみ結合が見られた事から、APP と FNDC5 は、$A\beta$ 配列の N 末端側 16 アミノ酸付近で結合している可能性が示された。更に、FNDC5 が $A\beta$ 産生にどのような影響を与えるのかを検証するため、培養細胞の上清を用いた ELISA にて $A\beta_{40}$、$A\beta_{42}$ を測定したところ、FNDC5 を共発現させることにより、$A\beta_{40}$ と $A\beta_{42}$ の産生量が有意に減少した。また、$A\beta_{1-16}$ ペプチドによって両者の結合は阻害され、その際に $A\beta$ 産生量の減少は回復した。これらの結果から、FNDC5 は APP と結合することで $A\beta$ 産生を抑制する働きを持つ</p>			

<p>ことが明らかになった。またコンピュータ解析で、FNDC5 由来の irisin と APP C 末端側断片 (C99) の複合体を予測し、結合する場合のフォーメーションを明らかにした。</p> <p>本研究で得られた結果より、運動に伴い発現が増加するとされる FNDC5 が、アルツハイマー病における主原因の $A\beta$ の産生に対して抑制的に働くことが示された。今後更に詳細なメカニズムを検証することによって、運動がアルツハイマー病予防法として効果的である事に更なるエビデンスを与える事ができ、また FNDC5 の動態に着目した新たな $A\beta$ 産生抑制へのアプローチにつながる可能性が期待できる。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>本研究は、認知症に対する予防的介入に重要だと思われる、生活習慣病とアルツハイマー病の関係性、またその分子生物学的機序を明らかにする事を目的に行われた。近年生活習慣病とアルツハイマー病との関連性は相次いで報告されており、特に運動によるアルツハイマー病予防が生活習慣病に対する治療や介入によって、アルツハイマー病を予防、もしくは発症を遅延させることができるのではないかとされている。本研究では、運動に伴い発現が増加する因子として報告されているFibronectin type III domain-containing protein 5に着目し、アミロイド前駆体タンパク質との結合を初めて報告した。またその結合により、アルツハイマー病の主原因であるアミロイド β の産生を抑制することが明らかとなった。これらの研究成果は、運動によるアルツハイマー病の予防に対して、新しい科学的エビデンスとなる可能性がある。</p> <p>以上の研究は、アルツハイマー病の病態解明に貢献し、運動によってアルツハイマー病を予防できる可能性を示すものである。また認知症予防行動としての生活習慣病介入のエビデンスを構築する上で寄与するところが大きい。</p> <p>したがって、本論文は博士（人間健康科学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 12 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			